



(10) 授权公告号 CN 109790135 B

(45) 授权公告日 2023.07.28

(21) 申请号 201780057295.8

(22) 申请日 2017.07.12

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 109790135 A

(43) 申请公布日 2019.05.21

(30) 优先权数据
62/363,473 2016.07.18 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2019.03.18

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2017/041763 2017.07.12

(87) PCT国际申请的公布数据
W02018/017368 EN 2018.01.25

(73) 专利权人 广州瑞安博医药科技有限公司
地址 510000 广东省广州市黄埔区广州国际生物岛寰宇一路27号1501房自编1502房

(72) 发明人 颜顺启 叶立天 罗伯特·奥尔

(74) 专利代理机构 北京市君合律师事务所
11517
专利代理师 顾云峰 赵昊

(51) Int.Cl.
C07D 307/80 (2006.01)
A61K 31/343 (2006.01)

(56) 对比文件
江文峰等. 氘代作用在药物研究中的应用.
《齐鲁药事》.2010,第29卷(第11期),第682-684页.

刘洁. 氘代药物进展.《化工设计通讯》.
.2016,第42卷(第4期),第199、238页.

审查员 沙磊

权利要求书1页 说明书25页

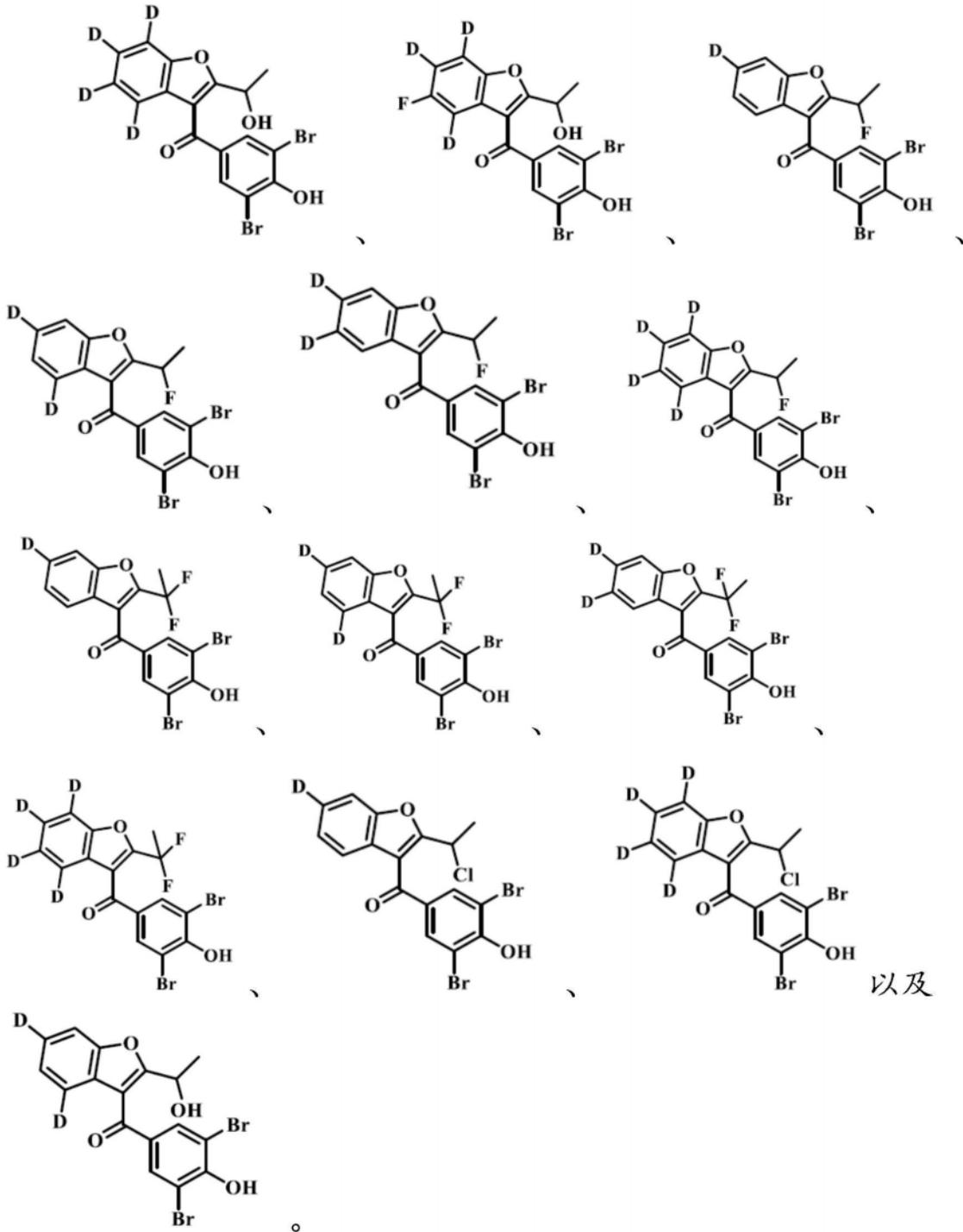
(54) 发明名称

用于治疗或预防与痛风或高尿酸血症相关的症状的化合物、组合物和方法

(57) 摘要

本发明提供了用于降低血清尿酸(sUA)以治疗痛风并具有与CYP2C9代谢途径相关的降低的肝毒性的化合物、组合物和方法。

1. 化合物,其选自:



2. 药物组合物,其包含根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体。

用于治疗或预防与痛风或高尿酸血症相关的症状的化合物、 组合物和方法

[0001] 本申请要求2016年7月18日提交的美国临时专利申请号

[0002] 62/363,473的权益。本文所讨论的该临时申请和所有其他外部材料的全文通过引用并入本文。如果在并入的引用文献中术语的定义或用法与本文提供的该术语的定义不一致或相反,则适用本文所提供的该术语的定义,并且不适用该术语在引用文献中的定义。

技术领域

[0003] 本发明的领域为用于治疗或预防与痛风或高尿酸血症相关的症状或病况的化合物、组合物和方法。

背景技术

[0004] 背景描述包括可用于理解本发明的信息。并非承认本文提供的任何信息为现有技术或者与当前要求保护的本发明相关,或者并非承认明确或隐含引用的任何出版物为现有技术。

[0005] 高尿酸血症是由尿酸过量产生或排泄不足引起的,并且被认为是几种严重影响生活质量的疾病的诱发因素。例如,高尿酸血症被认为是痛风(炎症性关节炎的最常见形式)的诱发因素,其特征为由尿酸盐结晶积累引起的关节严重疼痛和压痛。

[0006] 通常使用促尿酸排泄药和黄嘌呤氧化酶抑制剂来降低尿酸水平并治疗痛风的根本病因。黄嘌呤氧化酶抑制剂,如别嘌呤醇或非布司他可以减少尿酸的形成,并且促尿酸排泄药可抑制尿酸经由URAT1转运蛋白从肾被吸收回血液。

[0007] 苯溴马隆(Benzbromarone)为促尿酸排泄药,其可以是黄嘌呤氧化酶的抑制剂,并且已知其在降低血清尿酸(sUA)方面非常有效。已经发现,使用苯溴马隆的疗法可以在甚至单次剂量后促使sUA降低,并在多次剂量后继续促使sUA降低,并且慢性疗法可以使sUA达到<6mg/dL的目标水平。遗憾的是,与许多其他药物一样,苯溴马隆与罕见的肝毒性和急性肝衰竭相关。许多人认为该药物的毒性超过了益处,并且在2003年苯溴马隆被其赞助商减少至在欧洲市场限量使用。

[0008] 已经进行了若干尝试以配制具有高功效和降低的毒性的化合物和药物,例如在U.S.2013/0225673(Wempe等人)中描述了可以潜在地局部应用的尿酸转运抑制剂。遗憾的是,部分原因是尚不清楚损害/毒性的机制,使得所有或几乎所有先前的尝试均存在一些缺点。例如,没有证据表明这些化合物的局部施用具有可重复性和有效性。

[0009] 本文讨论的这些引用文献和所有其他外部材料的全文通过引用并入本文。如果在并入的引用文献中术语的定义或用法与本文提供的该术语的定义不一致或相反,则适用本文所提供的该术语的定义,并且不适用该术语在引用文献中的定义。

[0010] 已经进行了许多努力来稳定药物并减少不需要的代谢物的产生。例如,Karra等人US 2016/0031879中教导了使用氘代吡嗪化合物来稳定药物,用于治疗多发性硬化和阿尔茨海默病。然而,Karra似乎没有教导将这种方法应用于对苯溴马隆化合物进行修饰。

[0011] 另外,例如Groves等人在US 2015/031768中已经预期对一些含碳化合物进行修饰。然而,所教导的修饰致力于对这些化合物进行标记从而产生用于PET应用的显像剂,而非针对降低毒性。

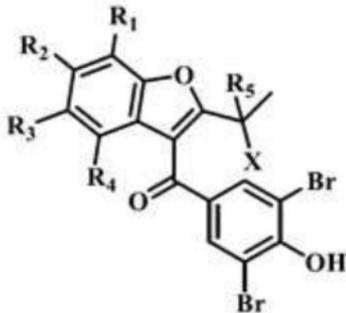
[0012] 因此,本领域仍需要具有降低的毒性的高效痛风/高尿酸血症药物。

发明内容

[0013] 苯溴马隆的肝清除的最新进展表明,苯溴马隆的生物转化的关键部分是通过CYP2C9介导的,并且苯溴马隆本身是有效的CYP2C9抑制剂。尽管通常认为CYP2C9的参与是肝毒性的原因(特别是在不良的CYP2C9代谢者中),但这种复杂的相互作用限制了体外和体内肝毒性的原因鉴定。

[0014] 申请人开发了一系列化合物,相对于苯溴马隆,这些化合物显示出改善的稳定性以及对CYP2C9生物转化途径的依赖的减少,但保留了苯溴马隆针对URAT1转运蛋白的活性。

[0015] 本发明主题提供了化合物、组合物和方法,其中式1表示的新型化合物能够降低血清尿酸(sUA)以用于治疗痛风。



[0016]

式 1

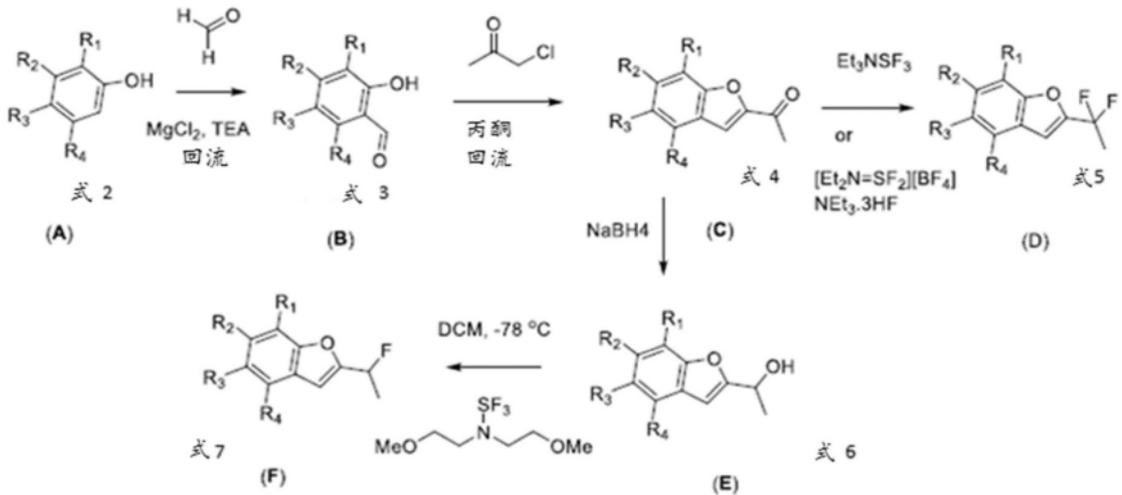
[0017] 申请人发现式1化合物可用于此目的,其中-X为-OH、-OR、-OC(O)R、-NH₃⁺、-NO₂、-SO₂R、-CN、-SO₃H、-CHO、-COOH、-COCl、-CONH₂、-F、-Cl、-Br或-I,其中-R为-H、-C₁-C₁₀烷基或-C₁-C₁₀取代烷基;其中-R₁、-R₂、-R₃、-R₄和-R₅各自独立地选自-H、-氘、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-C₁-C₆-烷基、C₆-C₁₄-芳基、取代的-C₆-C₁₄-芳基、C₁-C₁₄-烷氧基、-羟基、-羧基、-C₁-C₆-烷基磺酰基、-三氟甲基、-C₁-C₆-烷酰氧基、-C₁-C₆-烷硫基、-C₁-C₆-烷基磺酰基、-C₂-C₆-烷氧基羰基、-C₂-C₆-烷酰氨基、-O-R₆、-S₂R₆、-SO₂-R₆、-NHSO₂R₆和-NHCO₂R₆,其中-R₆为苯基或萘基,并且任选地被1至3个选自-C₁-C₆-烷基、-C₆-C₁₀-芳基、-C₁-C₆-烷氧基和卤素以及-C₄-C₂₀-羟基杂芳基的基团取代,并且其中-C₄-C₂₀-羟基杂芳基中的杂原子选自氮或氧;并且其中当X为卤素、-OH或-OR时,-R₁、-R₂、-R₃、-R₄和-R₅中的至少一个为-氘或卤素(例如,-F、-Cl、-Br、-I)。

[0018] 本文提供的经化学修饰的苯溴马隆(BBR)化合物使CYP2C9减少参与一种或多种母体化合物的生物转化,并且推测其能够降低肝毒性,同时提供高尿酸血症治疗以及BBR的URAT1抑制益处(特别是对于不良的CYP2C9代谢者)。

[0019] 在一些预期的方法中,可应用遗传、基因表达、蛋白质组学或其他(例如,代谢和/或代谢物)测试来确定是否存在影响药物(由CYP2C9代谢)代谢的基因型。例如,当确定患者为不良CYP2C9代谢者时,可将本发明主题化合物或组合物单独地或与一种或多种其他组合

物进行组合来提供,以降低肝衰竭的可能性。

[0020] 本领域普通技术人员应获悉合成本发明主题化合物的许多方法。例如,在以下方案1和2中示出了一种用于产生本发明主题化合物的预期通用方案。可利用方案1的程序,由(A) (式2) 合成构建块(D) 和(F) (分别为式5和式7)。苯酚(A) (式2) 与甲醛和 $MgCl_2$ 反应生成醛(B) (式3)。随后(B) (式3) 与氯代丙酮反应生成酮(C) (式4)。(C) (式4) 经氟化生成二氟化合物(D) (式5)。备选地或另外,使(C) (式4) 还原得到醇(E) (式6),其经历氟化而生成单氟产物(F) (式7)。如方案2中所示,预期本发明主题化合物(I) (式10) 可在三个步骤中由起始原料(F) (式7) 或(D) (式5) 制备。(F) (式7) 或(D) (式5) 可经茴香酰氯处理以形成中间产物(G) (式8),然后通过乙硫醇钠($NaSEt$) 的脱甲基化而生成醇(H) (式9),然后在乙酸中进行 Br_2 溴化(例如,在室温下),以形成本发明主题化合物(I) (式10)。



[0021]

方案 1

基、 C_6-C_{14} -芳基、取代的 C_6-C_{14} -芳基、 C_1-C_{14} -烷氧基、-羟基、-羧基、 C_1-C_6 -烷基磺酰基、-三氟甲基、 C_1-C_6 -烷酰氧基、 C_1-C_6 -烷硫基、 C_1-C_6 -烷基磺酰基、 C_2-C_6 -烷氧基羰基、 C_2-C_6 -烷酰氨基、 $-O-R_6$ 、 $-S_2R_6$ 、 $-SO_2-R_6$ 、 $-NHSO_2R_6$ 和 $-NHCO_2R_6$ ，其中 $-R_6$ 为苯基或萘基，其任选地被1或3个选自 C_1-C_6 -烷基、 C_6-C_{10} -芳基、 C_1-C_6 -烷氧基和卤素以及 C_4-C_{20} -羟基杂芳基的基团取代，并且其中 C_4-C_{20} -羟基杂芳基中的杂原子选自氮和氧。

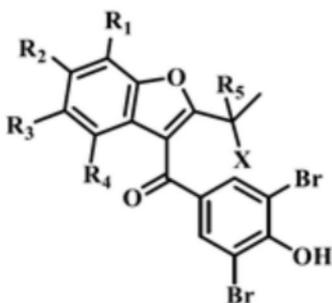
[0026] 应当理解，所公开的主题提供了许多有益技术效果，包括与类似有效的化合物相比，对与高尿酸血症和痛风相关的病况的高效治疗，同时降低发生肝毒性的可能性。

[0027] 本发明主题的各个目的、特征、方面和优点将从以下对优选实施方案和附图的详细描述中变得更为显而易见，图中相同的数字代表相同的组分。

具体实施方式

[0028] 以下讨论提供了本发明主题的示例性实施方案。尽管每个实施方案代表本发明要素的单个组合，但本发明主题被认为包括公开的要素的所有可能的组合。因此，如果一个实施方案包括要素A、B和C，并且第二个实施方案包括要素B和D，则即使未明确公开，也认为本发明主题包括A、B、C或D的其他剩余组合。

[0029] 本发明主题提供了化合物、组合物和方法，其中提供了式1表示的新型化合物：



[0030]

式 1

[0031] 应该理解，如式1所示， $-X$ 可以是 $-OH$ 、 $-OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-NH_3^+$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R$ 、 $-CN$ 、 $-SO_3H$ 、 $-CHO$ 、 $-COOH$ 、 $-COCl$ 、 $-CONH_2$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 或 $-I$ ； $-R$ 可以是 $-H$ 、 C_1-C_{10} 烷基或 C_1-C_{10} 取代烷基； $-R_1$ 、 $-R_2$ 、 $-R_3$ 、 $-R_4$ 和 $-R_5$ 可各自独立地为 $-H$ 、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 C_1-C_6 -烷基、 C_6-C_{14} -芳基、取代的 C_6-C_{14} -芳基、 C_1-C_{14} -烷氧基、-羟基、-羧基、 C_1-C_6 -烷基磺酰基、-三氟甲基、 C_1-C_6 -烷酰氧基、 C_1-C_6 -烷硫基、 C_1-C_6 -烷基磺酰基、 C_2-C_6 -烷氧基羰基、 C_2-C_6 -烷酰氨基、 $-O-R_6$ 、 $-S_2R_6$ 、 $-SO_2-R_6$ 、 $-NHSO_2R_6$ 或 $-NHCO_2R_6$ ； $-R_6$ 可以是苯基或萘基，并且在一些实施方案中被1至3个选自 C_1-C_6 -烷基、 C_6-C_{10} -芳基、 C_1-C_6 -烷氧基、卤素以及 C_4-C_{20} -羟基杂芳基的基团取代，其中 C_4-C_{20} -羟基杂芳基中的杂原子可以是氮或氧。

[0032] 在一些实施方案中，当 X 为卤素、 $-OH$ 和/或药学上可接受的前药时， $-R_1$ 、 $-R_2$ 、 $-R_3$ 、 $-R_4$ 和 $-R_5$ 中的至少一个为 $-H$ 。在一些预期的实施方案中， $-X$ 为 $-OH$ 或 $-F$ ， R_3 为卤素（ $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 或 $-I$ ），且 $-R_1$ 、 $-R_2$ 、 $-R_4$ 和 $-R_5$ 各自独立地选自 $-H$ 或 $-H$ 。在一些其他预期的实施方案中， $-R_1$ 、 $-R_2$ 、 $-R_3$ 和 $-R_4$ 各自为 $-H$ ， $-X$ 为 $-OH$ ，且 $-R_5$ 为 $-H$ 。在一些预期的实施方案中， $-R_1$ 、 $-R_2$ 、 $-R_3$ 和 $-R_4$ 各自为 $-H$ ， $-X$ 为 $-F$ ，且 $-R_5$ 为 $-H$ 。在一些预期的实施方案中， $-R_1$ 、 $-R_2$ 和 $-R_4$ 各自为 $-H$ ， $-X$ 为 $-OH$ ， $-R_3$ 为 $-F$ 且 $-R_5$ 为 $-H$ 。在一些预期的实施方案中， $-R_1$ 、 $-R_2$ 、 $-R_3$ 、 $-R_4$ 和 $-R_5$ 各自独立地选自 $-H$ 和 $-H$ ，

且-X为-OH。在一些预期的实施方案中， $-R_1$ 、 $-R_2$ 、 $-R_3$ 和 $-R_4$ 各自独立地选自氢和氘，-X为-F或-OH，且 $-R_5$ 为氢、-F或氘。然而，还预期本发明主题化合物可包含在1'位置处的卤素，例如氟，并包含在 $-R_1$ 、 $-R_2$ 、 $-R_3$ 、 $-R_4$ 和 $-R_5$ 位置中的每个位置处的氢。

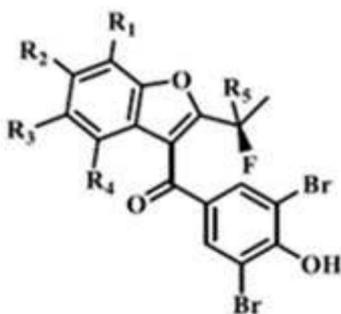
[0033] 在一些预期的实施方案中，X为-OH， $-R_1$ 、 $-R_2$ 、 $-R_3$ 和 $-R_4$ 各自为氘，且 $-R_5$ 为-H。作为另一个实例，在一些预期的实施方案中，X为-F， $-R_1$ 、 $-R_2$ 、 $-R_3$ 和 $-R_4$ 各自为氘，且 $-R_5$ 为-H。作为又一个实例，在一些预期的实施方案中，X和 $-R_3$ 各自为-F，且 $-R_1$ 、 $-R_2$ 、 $-R_4$ 和 $-R_5$ 各自为-H。作为又一个实例，在一些预期的实施方案中，X为-OH， $-R_3$ 为-F，且 $-R_1$ 、 $-R_2$ 、 $-R_4$ 和 $-R_5$ 各自为-H。

[0034] 应该理解，在一些实施方案中，例如其中化合物包含在 $-R_3$ 位置处的-F， $-R_1$ 、 $-R_2$ 、 $-R_4$ 和 $-R_5$ 可以各自为-H。从不同的角度来看，预期一些化合物，例如在 $-R_3$ 位置处具有-F的化合物可不含氘。

[0035] 在一些预期的实施方案中，-X为-F（-氟）。例如，一些预期的化合物包含在 $-R_2$ 处的-氘，在-X处的-F，在 $-R_1$ 、 $-R_3$ 和 $-R_4$ 中的每一个处的-H，以及在 $-R_5$ 处的-H。在一些预期的化合物中，-X为-F， $-R_2$ 和 $-R_4$ 中的每一个为-氘，且 $-R_1$ 、 $-R_3$ 和 $-R_5$ 中的每一个为-H。在一些其他预期的化合物中，-X为-F， $-R_2$ 和 $-R_3$ 中的每一个为-氘，且 $-R_1$ 、 $-R_4$ 和 $-R_5$ 中的每一个为-H。在其他预期的实施方案中，-X为-F， $-R_1$ 、 $-R_2$ 、 $-R_3$ 和 $-R_4$ 中的每一个为-氘，且 $-R_5$ 为-H。还预期了其中-X为-F， $-R_1$ 、 $-R_2$ 、 $-R_3$ 和 $-R_4$ 中的每一个为-氘，且 $-R_5$ 为-H的化合物。

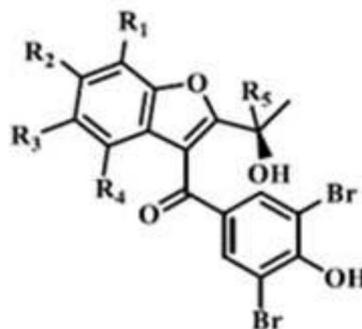
[0036] 在一些预期的实施方案中，-X和 $-R_5$ 均经氟化。例如，在一些预期的化合物中，-X和 $-R_5$ 中的每一个为-F， $-R_2$ 为-氘，且 $-R_1$ 、 $-R_3$ 和 $-R_4$ 中的每一个为-H。在一些其他预期的实施方案中，-X和 $-R_5$ 中的每一个为-F，且 $-R_1$ 、 $-R_2$ 、 $-R_3$ 和 $-R_4$ 中的每一个为-氘。

[0037] 本发明主题还提供了化合物、组合物和方法，其中提供了式23和/或24表示的新型化合物：



[0038]

式 23

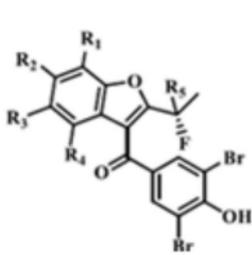


式 24

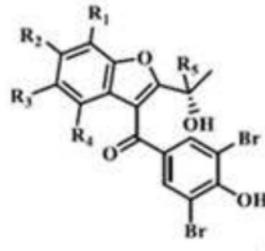
[0039] 在这类化合物中， $-R_1$ 、 $-R_2$ 、 $-R_3$ 、 $-R_4$ 和 $-R_5$ 各自独立地选自-H、-氘、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、 $-C_1$ - C_6 -烷基、 C_6 - C_{14} -芳基、取代的 $-C_6$ - C_{14} -芳基、 C_1 - C_{14} -烷氧基、-羟基、-羧基、 $-C_1$ - C_6 -烷基磺酰基、-三氟甲基、 $-C_1$ - C_6 -烷酰氧基、 $-C_1$ - C_6 -烷硫基、 $-C_1$ - C_6 -烷基磺酰基、 $-C_2$ - C_6 -烷氧基羰基、 $-C_2$ - C_6 -烷酰氨基、 $-O$ - R_6 、 $-S_2R_6$ 、 $-SO_2$ - R_6 、 $-NHSO_2R_6$ 和 $-NHCOR_6$ ，其中 $-R_6$ 为苯基或萘基，并且可以被1至3个选自 $-C_1$ - C_6 -烷基、 C_6 - C_{10} -芳基、 $-C_1$ - C_6 -烷氧基和卤素以及 $-C_4$ - C_{20} -羟基杂芳基的基团取代，并且其中 $-C_4$ - C_{20} -羟基杂芳基中的杂原子为氮或氧。

[0040] 本发明主题还提供了化合物、组合物和方法，其中提供了式25和/或26表示的新型化合物：

[0041]



式 25

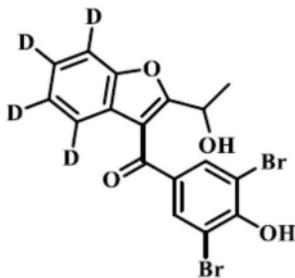


式 26

[0042] 在这类化合物中, $-R_1$ 、 $-R_2$ 、 $-R_3$ 、 $-R_4$ 和 $-R_5$ 可以各自独立地选自 $-H$ 、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-C_1-C_6$ -烷基、 C_6-C_{14} -芳基、取代的 $-C_6-C_{14}$ -芳基、 C_1-C_{14} -烷氧基、 $-OH$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C_1-C_6$ -烷基磺酰基、 $-CF_3$ 、 $-C_1-C_6$ -烷酰氧基、 $-C_1-C_6$ -烷硫基、 $-C_1-C_6$ -烷基磺酰基、 $-C_2-C_6$ -烷氧基羰基、 $-C_2-C_6$ -烷酰氨基、 $-OR_6$ 、 $-SR_6$ 、 $-SO_2R_6$ 、 $-NHSO_2R_6$ 和 $-NHCOR_6$, 其中 $-R_6$ 为苯基或萘基, 并且任选地被1或3个选自 $-C_1-C_6$ -烷基、 $-C_6-C_{10}$ -芳基、 $-C_1-C_6$ -烷氧基和卤素以及 $-C_4-C_{20}$ -羟基杂芳基的基团取代, 并且其中 $-C_4-C_{20}$ -羟基杂芳基中的杂原子选自氮或氧。

[0043] 从另一个角度看, 本发明主题除其他化合物之外还提供了以下(或其盐、螯合物或前药)化合物、包含一种或多种下列化合物的制剂以及治疗与高尿酸血症或痛风相关的病况的方法, 该方法包括施用包含治疗有效量的一种或多种下列化合物的制剂:

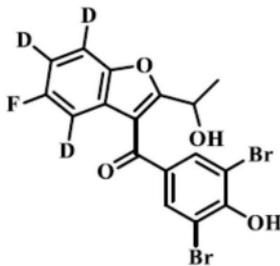
[0044]



式 27

[0045] 2,6-二溴-4-[2-(1-羟基乙基)(4,5,6,7- 2H_4)-1-苯并呋喃-3-羰基]苯酚

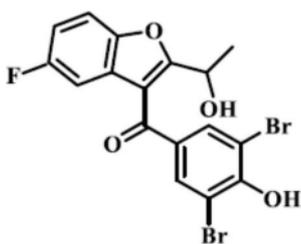
[0046]



式 28

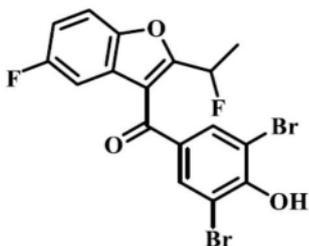
[0047] 2,6-二溴-4-[5-氟-2-(1-羟基乙基)(4,6,7- 2H_3)-1-苯并呋喃-3-羰基]苯酚

[0048]

**式29**

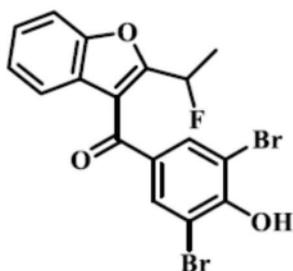
[0049] 2,6-二溴-4-[5-氟-2-(1-羟基乙基)-1-苯并呋喃-3-羰基]苯酚

[0050]

**式30**

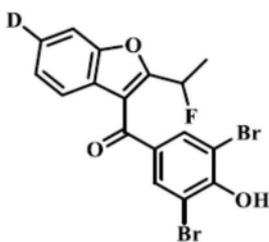
[0051] 2,6-二溴-4-[5-氟-2-(1-氟乙基)-1-苯并呋喃-3-羰基]苯酚

[0052]

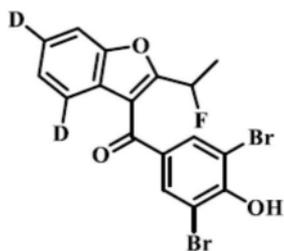
**式31**

[0053] 2,6-二溴-4-[2-(1-氟乙基)-1-苯并呋喃-3-羰基]苯酚

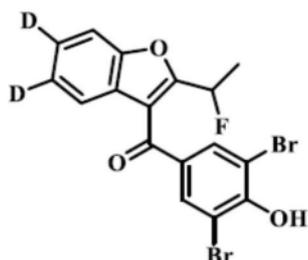
[0054]

**式32**[0055] 2,6-二溴-4-[2-(1-氟乙基)(6-²H)-1-苯并呋喃-3-羰基]苯酚

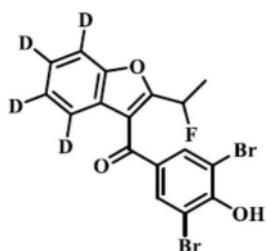
[0056]

**式33**[0057] 2,6-二溴-4-[2-(1-氟乙基)(4,6-²H₂)-1-苯并呋喃-3-羰基]苯酚

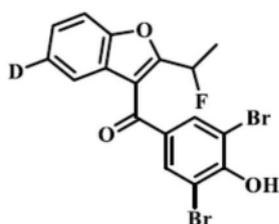
[0058]

**式34**[0059] 2,6-二溴-4-[2-(1-氟乙基)(5,6-²H₂)-1-苯并呋喃-3-羰基]苯酚

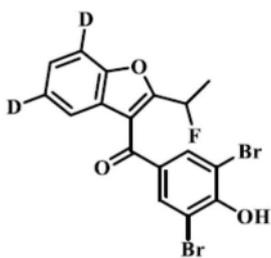
[0060]

**式35**[0061] 2,6-二溴-4-[2-(1-氟乙基)(²H₄)-1-苯并呋喃-3-羰基]苯酚

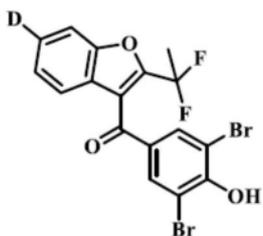
[0062]

**式36**[0063] 2,6-二溴-4-[2-(1-氟乙基)(5-²H)-1-苯并呋喃-3-羰基]苯酚

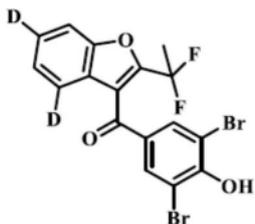
[0064]

**式37**[0065] 2,6-二溴-4-[2-(1-氟乙基)(5,7-²H₂)-1-苯并呋喃-3-羰基]苯酚

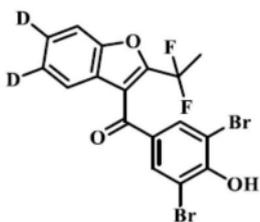
[0066]

**式38**[0067] 2,6-二溴-4-[2-(1,1-二氟乙基)(6-²H)-1-苯并呋喃-3-羰基]苯酚

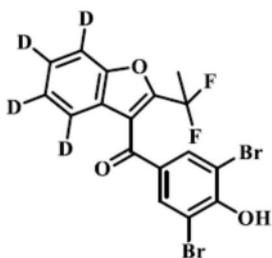
[0068]

**式39**[0069] 2,6-二溴-4-[2-(1,1-二氟乙基)(4,6-²H₂)-1-苯并呋喃-3-羰基]苯酚

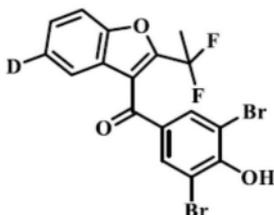
[0070]

**式40**[0071] 2,6-二溴-4-[2-(1,1-二氟乙基)(5,6-²H₂)-1-苯并呋喃-3-羰基]苯酚

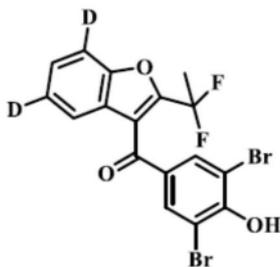
[0072]

**式41**[0073] 2,6-二溴-4-[2-(1,1-二氟乙基)(²H₄)-1-苯并呋喃-3-羰基]苯酚

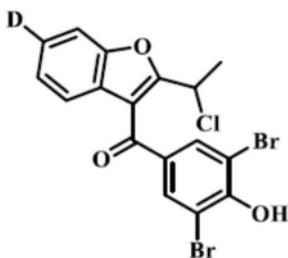
[0074]

**式42**[0075] 2,6-二溴-4-[2-(1,1-二氟乙基)(5-²H)-1-苯并呋喃-3-羰基]苯酚

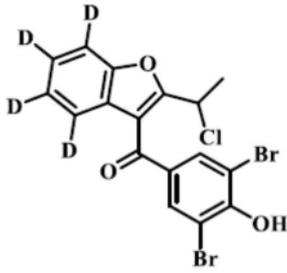
[0076]

**式43**[0077] 2,6-二溴-4-[2-(1,1-二氟乙基)(5,7-²H₂)-1-苯并呋喃-3-羰基]苯酚

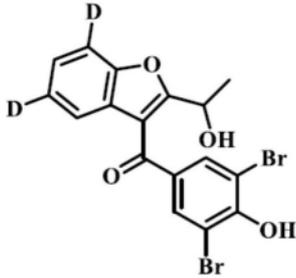
[0078]

**式44**[0079] 2,6-二溴-4-[2-(1-氯乙基)(6-²H)-1-苯并呋喃-3-羰基]苯酚

[0080]

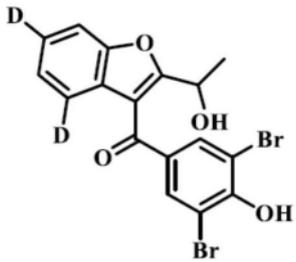
**式45**[0081] 2,6-二溴-4-[2-(1-氯乙基)(²H₄)-1-苯并呋喃-3-羰基]苯酚

[0082]

[0083] 2,6-二溴-4-[2-(1-羟基乙基)(5,6-²H₂)-1-苯并呋喃-3-羰基]苯酚

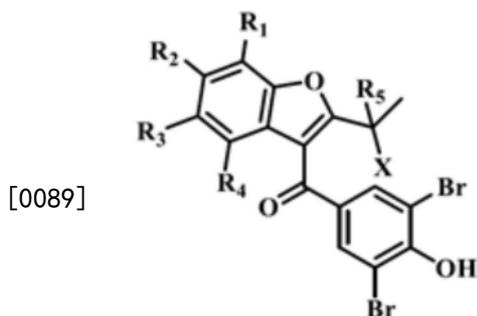
[0084] 式46

[0085]

**式47**[0086] 2,6-二溴-4-[2-(1-羟基乙基)(4,6-²H₂)-1-苯并呋喃-3-羰基]苯酚

[0087] 虽然认为本发明主题化合物用于治疗高尿酸血症或痛风,治疗与高尿酸血症或痛风有关的病况,抑制一种或多种负责肾小管中的尿酸再吸收的肾转运蛋白;治疗由至少一种负责肾小管中的尿酸再吸收的肾转运蛋白所介导的病况、病症或疾病,以及通过抑制嘌呤分解代谢来降低血清尿酸,但应该理解,可以以现在已知的或以后发现的任何商业上合适的方式来使用本发明主题化合物。因此还应当理解,本发明主题组合物可用于治疗或预防无论是现在已知的还是以后发现的任何合适的病况。

[0088] 本发明主题还提供了化合物、组合物和方法,其中提供了用于治疗与高尿酸血症或痛风相关的病况的组合物。该组合物可包含药学上可接受的载体以及式1化合物或其药学上可接受的盐:



式 1

[0090] 在这样的化合物和/或制剂中, -X可以是-OH、-OR、-OC(O)R、-NH₃⁺、-NO₂、-SO₂R、-CN、-SO₃H、-CHO、-COOH、-COCl、-CONH₂、-F、-Cl、-Br或-I, 其中-R可以是-H、-C₁-C₁₀烷基或-C₁-C₁₀取代烷基; 其中-R₂可以是-氘或-H; 并且其中-R₁、-R₃、-R₄和-R₅各自独立地选自-H、-氘、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-C₁-C₆-烷基、C₆-C₁₄-芳基、取代的-C₆-C₁₄-芳基、C₁-C₁₄-烷氧基、-羟基、-羧基、-C₁-C₆-烷基磺酰基、-三氟甲基、-C₁-C₆-烷酰氧基、-C₁-C₆-烷硫基、-C₁-C₆-烷基磺酰基、-C₂-C₆-烷氧基羰基、-C₂-C₆-烷酰氨基、-O-R₆、-S₂R₆、-SO₂-R₆、-NHSO₂R₆和-NHCO₂R₆, 其中-R₆可以是苯基或萘基, 且任选地被1至3个选自-C₁-C₆-烷基、-C₆-C₁₀-芳基、-C₁-C₆-烷氧基和卤素以及-C₄-C₂₀-羟基杂芳基的基团取代, 并且其中-C₄-C₂₀-羟基杂芳基中的杂原子为氮或氧; 并且其中式1化合物以治疗有效量存在, 以治疗与高尿酸血症相关的病况。

[0091] 在一些实施方案中, 当X为卤素、-OH或一种或多种药学上可接受的前药时, -R₁、-R₂、-R₃、-R₄和-R₅为-氘。在一些预期的实施方案中, -X可以是-OH或-F, R₃可以是卤素(例如, -F、-Cl、-Br或-I), 且-R₁、-R₂、-R₄和-R₅各自独立地选自-H或氘。在一些其他预期的实施方案中, -R₁、-R₂、-R₃和-R₄各自为氘, -X为-OH, 且-R₅为氢。在一些预期的实施方案中, -R₁、-R₂、-R₃和-R₄各自为氘, -X为-F, 且-R₅为氢。在一些预期的实施方案中, -R₁、-R₂和-R₄各自为氘, -X为OH, -R₃为-F, 且-R₅为氢。在一些预期的实施方案中, -R₁、-R₂、-R₃、-R₄和-R₅各自独立地选自氢和氘, 且-X为-OH。在一些预期的实施方案中, -R₁、-R₂、-R₃和-R₄各自独立地选自氢和氘, -X为-F或-OH, 且-R₅为氢、-F或氘。然而, 还预期本发明主题化合物可包含在1'位置处的卤素, 例如氟, 并包含在-R₁、-R₂、-R₃、-R₄和-R₅位置中的每个位置处的氢。

[0092] 例如, 在一些预期的实施方案中, X为-OH, -R₁、-R₂、-R₃和-R₄各自为氘, 且-R₅为-H。作为另一个实例, 在一些预期的实施方案中, X为-F, -R₁、-R₂、-R₃和-R₄各自为氘, 且-R₅为-H。在另一个实例中, 在一些预期的实施方案中, X和-R₃各自为-F, 且-R₁、-R₂、-R₄和-R₅各自为-H。作为又一个实例, 在一些预期的实施方案中, X为-OH, -R₃为-F, 且-R₁、-R₂、-R₄和-R₅各自为-H。

[0093] 在一些预期的实施方案中, -X为-F(氟)。例如, 一些预期的化合物包含在-R₂处的-氘, 在-X处的-F, 在-R₁、-R₃和-R₄中的每一个处的-H, 以及在-R₅处的-H。在一些预期的化合物中, -X为-F, -R₂和-R₄中的每一个为-氘, 且-R₁、-R₃和-R₅中的每一个为-H。在一些其他预期的化合物中, -X为-F, -R₂和-R₃中的每一个为-氘, 且-R₁、-R₄和-R₅中的每一个为-H。在其他预期的实施方案中, -X为-F, -R₁、-R₂、-R₃和-R₄中的每一个为-氘, 且-R₅为-H。还预期了其中-X为-F, -R₁、-R₂、-R₃和-R₄中的每一个为-氘, 且-R₅为-H的化合物。

[0094] 在一些预期的实施方案中, -X和-R₅均经氟化。例如, 在一些预期的化合物中, -X和-R₅中的每一个为-F, -R₂为-氘, 且-R₁、-R₃和-R₄中的每一个为-H。在一些其他预期的实施

方案中, -X和-R₅中的每一个为-F, 且-R₁、-R₂、-R₃和-R₄中的每一个为-氘。

[0095] 在一些预期的实施方案中, -X为-Cl (氯)。例如, 一些预期的化合物包含在-R₂处的-氘, 在-X处的-Cl, 在-R₁、-R₃和-R₄中的每一个处的-H, 以及在-R₅处的-H。在一些预期的化合物中, -X为-Cl, -R₂和-R₄中的每一个为-氘, 且-R₁、-R₃和-R₅中的每一个为-H。在一些其他预期的化合物中, -X为-Cl, -R₂和-R₃中的每一个为-氘, 且-R₁、-R₄和-R₅中的每一个为-H。在其他预期的实施方案中, -X为-Cl, -R₁、-R₂、-R₃和-R₄中的每一个为-氘, 且-R₅为-H。还预期了其中-X为-Cl, -R₁、-R₂、-R₃和-R₄中的每一个为-氘, 且-R₅为-H的化合物。

[0096] 在一些预期的实施方案中, -X和-R₅均经氯化。例如, 在一些预期的化合物中, -X和-R₅中的每一个为-Cl, -R₂为-氘, 且-R₁、-R₃和-R₄中的每一个为-H。在一些其他预期的实施方案中, -X和-R₅中的每一个为-Cl, 且-R₁、-R₂、-R₃和-R₄中的每一个为-氘。

[0097] 在一些预期的实施方案中, -X和-R₅均经卤化。例如, 在一些预期的化合物中, -X为-Cl、-Br、-I或-F, -R₅为-Cl、-Br、-I或-F, -R₂为-氘, 且-R₁、-R₃和-R₄中的每一个为-H。在一些其他预期的实施方案中, -X为-Cl、-Br、-I或-F, -R₅为-Cl、-Br、-I或-F, 且-R₁、-R₂、-R₃和-R₄中的每一个为-氘。

[0098] 在一些预期的实施方案中, 与待治疗的高尿酸血症相关的病况为痛风、高血压、甲状腺功能减退、肾功能不全、肥胖症和糖尿病中的至少一种。在一些预期的实施方案中, 该组合物可用于治疗除高尿酸血症或与高尿酸血症相关的病况之外的病况。

[0099] 可使用各种途径来施用根据本发明主题的组合物的, 该途径包括口服、肠胃外、经吸入、局部、经由粘膜 (例如直肠、鼻腔、阴道等) 和/或经由植入的储器, 其中如本文使用的术语“肠胃外”包括皮下、静脉内、肌内、关节内、滑膜内、鞘内、肝内、病灶内和颅内施用 (通常为注射或输注)。优选地, 所述组合物通过口服、腹膜内或静脉内施用。

[0100] 本发明的药学上可接受的组合物可以以任何口服可接受的剂型进行口服施用, 该剂型包括但不限于: 胶囊、片剂、锭剂、酞剂、悬浮液、糖浆、薄片 (wafer)、口香糖、悬浮液和/或溶液。术语“治疗有效量”是指将引起研究人员、兽医、医生或其他临床医生所寻求的组织、系统、动物或人的生物学或医学反应的化合物或药物组合物的量, 该治疗有效量例如减少sUA, 减少发作或恶化、疼痛、痛风石以及减少发病率。

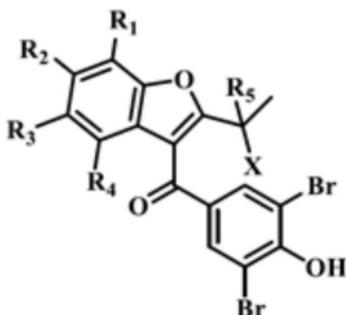
[0101] 关于组合物中预期的化合物的量, 应该认识到该特定的量通常将取决于具体制剂、活性成分和期望目的。因此, 应该认识到所预期的化合物的量将会显著变化。然而, 通常优选化合物以有效提供治疗效果或者在体外或体内可视化的最小量存在。

[0102] 根据本发明主题的组合物的剂量可以根据 (除其他方面之外) 待治疗的人的年龄、性别或体重, 病况的症状或严重程度, 施用的途径和频率, 以及所使用的具体化合物中的一项或多项来适当地选择。通常, 该剂量通常为0.01至500mg/kg体重/天, 更优选0.1至100mg/kg体重/天, 或0.1至50mg/kg体重/天。在一些预期的实施方案中, 所述组合物以单剂量施用。在一些预期的实施方案中, 所述组合物以多剂量施用。合适剂量的施用可以在一天的时间内分散施用, 并且可以例如每天施用1-10次、每天施用1-5次、每天施用1-4次或者每天施用2-4次。从另一个角度来看, 向待治疗的人施用的组合物的剂量可以是10-250mg/天、10-100mg/天、20-75mg/天、50-250mg/天、100-200mg/天或任何其他合适的量。

[0103] 关于剂量单位, 通常预期化合物以有效实现期望的治疗效果的剂量或者以有效提供体外或体内可视化的剂量来施用。

[0104] 根据具体用途和结构,预期根据本发明主题的化合物在组合物中以每个剂量单位1微克至1000毫克、更通常10微克至500毫克、且最通常10毫克至250毫克的量存在。因此,所预期的化合物在体内或体外的浓度可以在0.1nM和100 μ M之间,更通常在1nM和50 μ M之间,且最通常在10nM和10 μ M之间。

[0105] 本发明主题还提供了用于治疗与高尿酸血症、糖尿病或痛风相关的病况的化合物、组合物和方法。所预期的方法可以包括施用有效量的包含药学上可接受的载体以及式1化合物或其药学上可接受的盐的组合物:



[0106]

式 1

[0107] 在这样的化合物中,-X可以是-OH、-OR、-OC(O)R、-NH₃⁺、-NO₂、-SO₂R、-CN、-SO₃H、-CHO、-COOH、-COCl、-CONH₂、-F、-Cl、-Br或-I,其中-R可以是-H、-C₁-C₁₀烷基或-C₁-C₁₀取代烷基;其中-R₂为-氘或-H;并且其中-R₁、-R₃、-R₄和-R₅各自独立地选自-H、-氘、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-C₁-C₆-烷基、C₆-C₁₄-芳基、取代的-C₆-C₁₄-芳基、C₁-C₁₄-烷氧基、-羟基、-羧基、-C₁-C₆-烷基磺酰基、-三氟甲基、-C₁-C₆-烷酰氧基、-C₁-C₆-烷硫基、-C₁-C₆-烷基磺酰基、-C₂-C₆-烷氧基羰基、-C₂-C₆-烷酰氨基、-O-R₆、-S₂R₆、-SO₂-R₆、-NHSO₂R₆和-NHCO₂R₆,其中-R₆为苯基或萘基,且任选地被1至3个选自-C₁-C₆-烷基、-C₆-C₁₀-芳基、-C₁-C₆-烷氧基和卤素以及-C₄-C₂₀-羟基杂芳基的基团取代,并且其中-C₄-C₂₀-羟基杂芳基中的杂原子为氮或氧。

[0108] 在一些预期的实施方案中,-X为卤素或-OH。例如,一些预期的化合物包含在-R₂处的-氘或-H,在-X处的-F、-Cl、-Br、-I或-OH,在-R₁、-R₃和-R₄和-R₅中的每一个处的-H。在一些预期的化合物中,

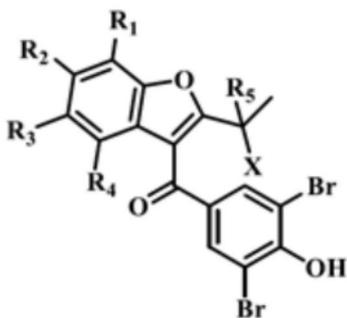
[0109] -X为-F、-Cl、-Br、-I或-OH,-R₂和-R₄中的每一个为-氘或-H,且-R₁、-R₃和-R₅中的每一个为-H。在一些其他预期的化合物中,-X为-F、-Cl、-Br、-I或-OH,-R₂和-R₃中的每一个为-氘或-H,且-R₁、-R₄和-R₅中的每一个为-H。在其他预期的实施方案中,-X为-F、-Cl、-Br、-I或-OH,-R₁、-R₂、-R₃和-R₄中的每一个为-氘或-H,且-R₅为-H。在一些预期的化合物中,例如,其中-X为-F、-Cl、-Br、-I或-OH,-R₁、-R₂、-R₃和-R₄中的每一个为-氘或-H,且-R₅为-H。

[0110] 在一些预期的实施方案中,-X为卤素或-OH。例如,一些预期的化合物包含在-R₂处的-氘,在-X处的-F、-Cl、-Br、-I或-OH,在-R₁、-R₃和-R₄和-R₅中的每一个处的-H。在一些预期的化合物中,-X为-F、-Cl、-Br、-I或-OH,-R₂和-R₄中的每一个为-氘,且-R₁、-R₃和-R₅中的每一个为-H。在一些其他预期的化合物中,-X为-F、-Cl、-Br、-I或-OH,-R₂和-R₃中的每一个为-氘,且-R₁、-R₄和-R₅中的每一个为-H。在其他预期的实施方案中,-X为-F、-Cl、-Br、-I或-OH,-R₁、-R₂、-R₃和-R₄中的每一个为-氘,且-R₅为-H。在一些预期的化合物中,例如,其中-X为-F、-Cl、-Br、-I或-OH,-R₁、-R₂、-R₃和-R₄中的每一个为-氘,且-R₅为-H。在一些预期的化合

物中, -X为-F、-Cl、-Br、-I或-OH, -R₃为-F、-Cl、-Br、-I或-OH, 且-R₁、-R₂、-R₄和-R₅为-H。

[0111] 在一些预期的实施方案中, -X和-R₅均经卤化。例如, 在一些预期的化合物中, -X和-R₅中的每一个选自-F、-Cl、-Br或-I, -R₂为-氘, 且-R₁、-R₃和-R₄中的每一个为-H。在一些其他预期的实施方案中, -X和-R₅中的每一个各自选自-F、-Cl、-Br或-I, 且-R₁、-R₂、-R₃和-R₄中的每一个为-氘。

[0112] 本发明主题还提供了用于治疗与高尿酸血症或痛风相关的病况的化合物、组合物和方法, 其中包括与例如一种或多种黄嘌呤氧化酶抑制剂(如别嘌呤醇、奥昔嘌呤、非布司他、托匹司他(topiroxostat)、肌醇和式1化合物)的组合物。所预期的化合物、组合物和方法可包括施用有效量的包含黄嘌呤氧化酶抑制剂和药学上可接受的载体以及式1化合物或其药学上可接受的盐的组合物:



[0113]

式 1

[0114] 在这样的化合物中, -X可以是-OH、-OR、-OC(O)R、-NH₃⁺、-NO₂、-SO₂R、-CN、-SO₃H、-CHO、-COOH、-COCl、-CONH₂、-F、-Cl、-Br或-I, 其中-R可以是-H、-C₁-C₁₀烷基或-C₁-C₁₀取代烷基; 其中-R₂为-氘或-H; 并且其中-R₁、-R₃、-R₄和-R₅各自独立地选自-H、-氘、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-C₁-C₆-烷基、C₆-C₁₄-芳基、取代的-C₆-C₁₄-芳基、C₁-C₁₄-烷氧基、-羟基、-羧基、-C₁-C₆-烷基磺酰基、-三氟甲基、-C₁-C₆-烷酰氧基、-C₁-C₆-烷硫基、-C₁-C₆-烷基磺酰基、-C₂-C₆-烷氧基羰基、-C₂-C₆-烷酰氨基、-O-R₆、-S₂R₆、-SO₂-R₆、-NHSO₂R₆和-NHCO₂R₆, 其中-R₆为苯基或萘基, 且任选地被1至3个选自-C₁-C₆-烷基、-C₆-C₁₀-芳基、-C₁-C₆-烷氧基和卤素以及-C₄-C₂₀-羟基杂芳基的基团取代, 并且其中-C₄-C₂₀-羟基杂芳基中的杂原子为氮或氧。

[0115] 在一些预期的实施方案中, -X为卤素或-OH。例如, 一些预期的化合物包含在-R₂处的-氘或-H, 在-X处的-F、-Cl、-Br、-I或-OH, 在-R₁、-R₃和-R₄和-R₅中的每一个处的-H。在一些预期的化合物中, -X为-F、-Cl、-Br、-I或-OH, -R₂和-R₄中的每一个为-氘或-H, 且-R₁、-R₃和-R₅中的每一个为-H。在一些其他预期的化合物中, -X为-F、-Cl、-Br、-I或-OH, -R₂和-R₃中的每一个为-氘或-H, 且-R₁、-R₄和-R₅中的每一个为-H。在其他预期的实施方案中, -X为-F、-Cl、-Br、-I或-OH, -R₁、-R₂、-R₃和-R₄中的每一个为-氘或-H, 且-R₅为-H。

[0116] 在一些预期的实施方案中, -X为卤素或-OH。例如, 一些预期的化合物包含在-R₂处的-氘, 在-X处的-F、-Cl、-Br、-I或-OH, 在-R₁、-R₃和-R₄和-R₅中的每一个处的-H。在一些预期的化合物中, -X为-F、-Cl、-Br、-I或-OH, -R₂和-R₄中的每一个为-氘, 且-R₁、-R₃和-R₅中的每一个为-H。在一些其他预期的化合物中, -X为-F、-Cl、-Br、-I或-OH, -R₂和-R₃中的每一个为-氘, 且-R₁、-R₄和-R₅中的每一个为-H。在其他预期的实施方案中, -X为-F、-Cl、-Br、-I或-

OH, $-R_1$ 、 $-R_2$ 、 $-R_3$ 和 $-R_4$ 中的每一个为-氘,且 $-R_5$ 为-H。在一些预期的化合物中,例如,其中-X为-F、-Cl、-Br、-I或-OH, $-R_1$ 、 $-R_2$ 、 $-R_3$ 和 $-R_4$ 中的每一个为-氘,且 $-R_5$ 为-H。在一些预期的化合物中, -X为-F、-Cl、-Br、-I或-OH, $-R_3$ 为-F、-Cl、-Br、-I或-OH, 且 $-R_1$ 、 $-R_2$ 、 $-R_4$ 和 $-R_5$ 为-H。

[0117] 在一些预期的实施方案中, -X和 $-R_5$ 均经卤化。例如, 在一些预期的化合物中, -X和 $-R_5$ 中的每一个选自-F、-Cl、-Br或-I, $-R_2$ 为-氘, 且 $-R_1$ 、 $-R_3$ 和 $-R_4$ 中的每一个为-H。在一些其他预期的实施方案中, -X和 $-R_5$ 中的每一个各自选自-F、-Cl、-Br或-I, 且 $-R_1$ 、 $-R_2$ 、 $-R_3$ 和 $-R_4$ 中的每一个为-氘。

[0118] 在一些预期的实施方案中, 待治疗的病况是痛风、高血压和糖尿病中的至少一种。

[0119] 本文所记载的化合物的术语“药学上可接受的盐”是酸盐或碱盐, 其适用于与人或动物的组织接触而没有过多的毒性或致癌性, 并且优选没有刺激、变态反应或其他问题或者并发症。这类盐包括碱性残基(如胺类)的无机酸盐和有机酸盐, 以及酸性残基(如羧酸)的碱性盐或有机盐。具体的药用盐包括但不限于: 酸盐, 例如盐酸盐、磷酸盐、氢溴酸盐、苹果酸盐、乙醇酸盐、富马酸盐、硫酸盐、氨基磺酸盐、对氨基苯磺酸盐、甲酸盐、甲苯磺酸盐、甲烷磺酸盐、苯磺酸盐、乙二磺酸盐、2-羟基乙磺酸盐、硝酸盐、苯甲酸盐、2-乙酰氧基苯甲酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、乳酸盐、硬脂酸盐、水杨酸盐、谷氨酸盐、抗坏血酸盐、帕莫酸盐、琥珀酸盐、富马酸盐、马来酸盐、丙酸盐、羟基马来酸盐、氢碘酸盐、苯乙酸盐、链烷酸(如乙酸、 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$, 其中n为0-4)盐等。

[0120] 类似地, 药学上可接受的阳离子包括但不限于: 钠、钾、钙、铝、锂和铵。本领域普通技术人员将认识到本文提供的化合物的其他药学上可接受的盐。通常, 药学上可接受的酸盐或碱盐可以通过任何常规化学方法由含有碱性或酸性部分的母体化合物来合成。简而言之, 这类盐可以通过使这些化合物的游离酸或游离碱形式与化学计量的适当的碱或酸在水中或在有机溶剂中或在这两者的混合物中进行反应来制备; 通常, 优选使用非水性介质, 如醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈。合适的盐的列表参见Remington's Pharmaceutical Sciences, 第17版, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985的第1418页。

[0121] 术语“溶剂化物”是指通过溶剂和化合物的相互作用所形成的化合物。合适的溶剂化物是药学上可接受的溶剂化物, 如水合物, 包括一水合物和半水合物。

[0122] 本发明提供了化合物, 以及作为一种或多种活性药物和药学上可接受的载体的制剂的物质组合物。在这方面, 本发明提供了用于向哺乳动物受试者施用的组合物, 该组合物可包含一种或多种本文提供的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、酯、螯合物或前药。

[0123] 本发明化合物的药学上可接受的盐包括源自药学上可接受的无机酸、无机碱、有机酸和有机碱的盐。合适的酸盐的实例包括乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、柠檬酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚酸盐(glucoheptanoate)、甘油磷酸盐、乙醇酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、草酸盐、双羟萘酸盐(palmoate)、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、水杨酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐和十一烷酸盐。其他酸(如草酸)虽然其本身不是药学上可接受的, 但可用于制备用作获得本发明化合物及其药学上可

接受的酸加成盐的中间体的盐。

[0124] 术语“药学上可接受的”是指以下事实：所述载体、稀释剂或赋形剂必须与制剂的其他成分相容并且对其接受者无害。

[0125] 术语“化合物的施用”或“施用化合物”或“施用组合物”是指向需要治疗的受试者提供本发明化合物或药物组合物的行为。当施用两种或更多种化合物时，通常优选共同施用，其中共同施用为经由组合制剂来施用，或者经由两种化合物的并行施用或依次施用来施用。将进行最典型的顺序共同施用使得当第二种化合物施用，第一种化合物以可测量的量存在于患者体内。

[0126] 源自适当碱的盐包括碱金属（例如钠和钾）盐、碱土金属（例如镁、钙）盐、铵和 N^+ （C1-4烷基）₄盐。本发明还设想了本文公开的化合物的任何碱性含氮基团的季铵化作用。通过这种季铵化作用可以获得水溶性或油溶性或可分散的产物。

[0127] 本发明主题化合物的任何不对称原子可以以外消旋或对映异构体富集的形式，例如(R)或(S)构型存在。因此，如本文使用的本发明主题化合物可以以可能的异构体、旋转异构体或其混合物中的一种的形式而作为基本上纯的光学异构体、外消旋物或其混合物。在一些实施方案中，本发明构思的制剂可包含一种或多种本发明构思的化合物的对映异构体的外消旋混合物。在其他实施方案中，本发明构思的制剂可包含本发明构思的化合物的选定的对映异构体的大部分（即大于约50%）。在其他实施方案中，本发明构思的制剂可仅包含本发明构思的化合物的单一对映异构体。相对于采用包含外消旋混合物的制剂的治疗，这样的富含对映异构体的制剂或单一对映异构体制剂在一些情况下可以减少的剂量和/或较少的副作用提供对本文所述病况的有效治疗。

[0128] 如本文使用的术语“卤代”或“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

[0129] 除非另有说明，否则在本文中单独或作为另一基团的一部分的术语“烷基”是指单价烷烃（碳氢化合物）衍生的含有1至12个碳原子的基团。烷基基团可以在任何可用的连接点被取代。被另一烷基基团取代的烷基基团也被称为“支链烷基基团”。示例性的烷基基团包括：甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、戊基、己基、异己基、庚基、二甲基戊基、辛基、2,2,4-三甲基戊基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基等。

[0130] 被指定为“任选取代的”基团的示例性取代基包括以下基团中的一种或多种：烷基、芳基、卤代（如F、Cl、Br、I）、卤代烷基（如CCl₃或CF₃）、烷氧基、烷硫基、羟基、羧基（-COOH）、烷氧基羰基（-C(O)R）、烷氧基羰基（-OCOR）、氨基（-NH₂）、氨基甲酰基（-NHCOOR-或-CONHR-）、脲（-NHCONHR-）或硫醇（-SH）。在本发明的一些实施方案中，烷基被例如氨基或杂环烷基如吗啉、哌嗪、哌啶、氮杂环丁烷、羟基、甲氧基或杂芳基（如吡咯烷）所取代。

[0131] 在本文中单独或作为另一基团的一部分的术语“环烷基”是指3至9个（优选3至7个）碳原子的完全饱和的和部分不饱和的烃环。实例包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基等。此外，环烷基可以被取代。例如，取代的环烷基是指具有一个、两个或三个取代基的这类环，该取代基选自卤代、烷基、取代的烷基、烯基、炔基、硝基、氰基、氧代（=O）、羟基、烷氧基、硫代烷基、-CO₂H、-C(=O)H、CO₂-烷基、-C(=O)烷基、酮基、=N-OH、=N-O-烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-NR'R''、-C(=O)NR'R''、-CO₂NR'R''、-C(=O)NR'R''、-NR'CO₂R''、-NR'C(=O)R''、-SO₂NR'R''和-NR'SO₂R''，其中R'和R''中的每一个独立地选自氢、烷基、取代的烷基和环烷基，或者R'和R''一起形成杂环或杂芳环。

[0132] 在本文中单独或作为另一基团的一部分的术语“烯基”是指含有2至12个碳原子和至少一个碳碳双键的直链、支链或环状的烃基。这类基团的实例包括：乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、异丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、1-庚烯基等。烯基也可以在任何可用的连接点被取代。烯基的示例性取代基包括以上针对烷基所列出的那些基团，并且尤其包括C3至C7环烷基基团，如环丙基、环戊基和环己基，其可以进一步被例如氨基、氧代、羟基等取代。

[0133] 术语“炔基”是指直链或支链炔基基团，其具有一个或多个不饱和碳-碳键，其中至少一个是三键。炔基包括C2-C8炔基、C2-C6炔基和C2-C4炔基，它们分别具有2-8个、2-6个或2-4个碳原子。炔基的例子包括乙烯基、丙烯基、异丙烯基、丁烯基、异丁烯基、戊烯基和己烯基。炔基也可以在任何可用的连接点被取代。炔基的示例性取代基包括以上针对烷基所列出的那些基团，如氨基、烷基氨基等。符号“C”后面的下标数字定义了特定基团可包含的碳原子数。

[0134] 单独或作为另一基团的一部分的术语“烷氧基”表示通过氧连接键(-O-)键合的如上所述的烷基基团。优选的烷氧基基团具有1-8个碳原子。这类基团的实例包括：甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、异戊氧基、正己氧基、环己氧基、正庚氧基、正辛氧基和2-乙基己氧基。

[0135] 术语“烷硫基”是指经由硫桥连接的如上所述的烷基基团。优选的烷氧基和烷硫基是其中烷基基团经由杂原子桥连接的基团。优选的烷硫基具有1至8个碳原子。这类基团的实例包括：甲硫基、乙硫基、正丙硫醇、正丁硫醇等。

[0136] 如本文使用的术语“氧代”是指酮(C=O)基团。作为非芳族碳原子的取代基的氧代基团导致-CH₂-转化为-C(=O)-。

[0137] 在本文中单独或作为另一基团的一部分的术语“烷氧基羰基”表示通过羰基键合的烷氧基。烷氧基羰基基团由式-C(O)OR表示，其中R基团是直链或支链C₁-C₆烷基、环烷基、芳基或杂芳基。

[0138] 在本文中单独或作为另一基团的一部分的术语“烷基羰基”表示通过羰基基团键合的烷基。烷基羰基基团由式-C(O)R表示，其中R基团是直链或支链C₁-C₆烷基、环烷基、芳基或杂芳基。

[0139] 在本文中单独或作为另一基团的一部分的术语“烷酰氧基”表示通过单键键合的RCOO-基团。烷酰氧基基团由式RCOO-表示，其中R基团是直链或支链C₁-C₆烷基、环烷基、芳基或杂芳基。

[0140] 在本文中单独或作为另一基团的一部分的术语“烷酰氨基”表示通过单键键合的RCONH-基团。烷酰氨基基团由式RCONH-表示，其中R基团是直链或支链C₁-C₆烷基、环烷基、芳基或杂芳基。

[0141] 在本文中单独或作为另一基团的一部分的术语“芳基烷基”表示通过如上所述烷基基团(例如苄基)键合的芳环。

[0142] 在本文中单独或作为另一基团的一部分的术语“芳基”是指单环或双环芳环(例如，苯基、取代的苯基等)以及稠合的基团(例如，萘基、菲基等)。因此，芳基含有至少一个具有至少6个原子的环，其中存在至多五个这样的环，其中含有至多20个原子，在相邻碳原子

之间或合适的杂原子之间具有交替(共振)双键。芳基可以任选地被一个或多个基团取代,该基团包括但不限于:卤素,如I、Br、F或Cl;烷基,如甲基、乙基、丙基;烷氧基,如甲氧基或乙氧基;羟基;羧基;氨基甲酰基;烷氧基羰基;硝基;烯氧基;三氟甲基;氨基;环烷基;芳基;杂芳基;氰基;烷基S(O)_m (m=0、1、2)或硫醇。

[0143] 术语“芳香族”是指由于离域而具有稳定性的循环共轭分子实体,其稳定性明显高于假定的局部结构,例如Kekule结构的稳定性。

[0144] 在本文中单独或作为另一基团的一部分的术语“氨基”是指

[0145] -NH₂。“氨基”可任选地被一个或两个取代基所取代,所述取代基可以相同或不同,如烷基、芳基、芳基烷基、烯基、炔基、杂芳基、杂芳基烷基、环杂烷基、环杂烷基烷基、环烷基、环烷基烷基、卤代烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、硫代烷基、羰基或羧基。这些取代基可以进一步被羧酸、本文列出的任何烷基或芳基取代基取代。在一些实施方案中,氨基被羧基或羰基取代以形成N-酰基或N-氨基甲酰基衍生物。

[0146] 术语“烷基磺酰基”是指式(SO₂)-烷基的基团,其中硫原子为连接点。优选地,烷基磺酰基包括具有1至6个碳原子的C₁-C₆烷基磺酰基。甲基磺酰基为一种代表性的烷基磺酰基。

[0147] 术语“杂原子”是指除碳之外的任何原子,例如,N、O或S。

[0148] 在本文中单独或作为另一基团的一部分的术语“杂芳基”是指取代的和未取代的芳香族5或6元单环基团、9或10元双环基团以及在至少一个环中具有至少一个杂原子(O、S或N)的11至14元三环基团。含有杂原子的杂芳基的每个环可含有一个或两个氧原子或硫原子,或者含有一至四个氮原子,条件是每个环中的杂原子的总数为4个或更少,并且每个环具有至少一个碳原子。

[0149] 在本文中单独或作为另一基团的一部分的术语“杂环”或“杂环烷基”是指其中环中的一个碳原子被选自O、S或N的杂原子取代的环烷基(非芳香族)。该“杂环”具有1至3个稠环、挂环(pendant)或螺环,其中至少一个是杂环(即,一个或多个环原子为杂原子,并且其余环原子为碳原子)。该杂环可以是任选取代的,这意味着杂环可以在一个或多个可取代的环位置被一个或多个基团取代,所述基团独立地选自烷基(优选低级烷基)、杂环烷基、杂芳基、烷氧基(优选低级烷氧基)、硝基、单烷基氨基(优选低级烷基氨基)、二烷基氨基(优选烷基氨基)、氰基、卤代、卤代烷基(优选三氟甲基)、烷酰基、氨基羰基、单烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷基酰胺基(优选低级烷基酰胺基)、烷氧基烷基(优选低级烷氧基;低级烷基)、烷氧基羰基(优选低级烷氧基羰基)、烷基羰氧基(优选低级烷基羰氧基)和芳基(优选苯基),所述芳基任选地被卤代、低级烷基和低级烷氧基取代。杂环基团通常可以经由任何环或取代原子连接,条件是得到稳定的化合物。N-连接的杂环基经由组分氮原子连接。

[0150] 通常,杂环包含1-4个杂原子;在某些实施方案中,每个杂环具有1或2个杂原子。每个杂环通常含有3至8个环成员(在某些实施方案中阐述了具有至7个环成员的环),并且含有稠环、挂环或螺环的杂环通常包含9至14个由碳原子组成的环成员,并且该杂环包含一个、两个或三个选自氮、氧或硫的杂原子。“杂环”或“杂环烷基”基团的实例包括哌嗪、哌啶、吗啉、硫代吗啉、吡咯烷、咪唑啉(imidazolidine)和噻唑啉(thiazolidine)。

[0151] 如本文使用的术语“取代基”是指与感兴趣的分子内的原子共价键合的分子部分。例如,“环取代基”可以是如卤素、烷基、卤代烷基或本文所讨论的其他基团的部分,该部分

与作为环成员的原子(优选碳或氮原子)共价键合。

[0152] 如本文使用的术语“任选取代的”意指芳基、杂环基或其他基团可在一个或多个可取代的位置被一个或多个基团取代,所述基团独立地选自烷基(优选低级烷基)、烷氧基(优选低级烷氧基)、硝基、单烷基氨基(优选具有1至6个碳)、二烷基氨基(优选具有1至6个碳)、氰基、卤代、卤代烷基(优选三氟甲基)、烷酰基、氨基羰基、单烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷基酰胺基(优选低级烷基酰胺基)、烷氧基烷基(优选低级烷氧基和低级烷基)、烷氧基羰基(优选低级烷氧基羰基)、烷基羰氧基(优选低级烷基羰氧基)和芳基(优选苯基),所述芳基任选地被卤素、低级烷基和低级烷氧基取代。任选的取代也由短语“被0至X个取代基取代”来表示,其中X是可能的取代基的最大数。某些任选取代的基团被0至2、3或4个独立选择的取代基取代。

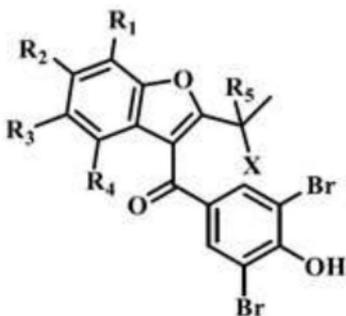
[0153] 不在两个字母或符号之间的破折号(“-”)用于表示取代基的连接点。例如,-CONH₂通过碳原子连接。位于杂环内部的虚线环用于表示共轭系统。两个原子之间的键可以是单键或双键。

[0154] 术语“受保护的”是指该基团处于修饰形式以排除受保护位点处的不希望副反应。考虑到本领域技术水平,并参考标准教科书(如Greene,T.W等人,Protective Groups in Organic Synthesis,John Wiley&Sons,New York(1999)),将从本申请中认识到针对本发明化合物的合适的保护基团。

[0155] 根据具体目的,还应该认识到,所预期的化合物可以与至少一种其他药物活性剂组合(在体内或者在药物制剂中或者在施用方案中),以叠加或协同提供治疗性预防效果。第二药物活性成分的浓度通常为或优选低于单独施用所推荐的浓度,然而,认为更高的浓度也适用于本文。

[0156] 因此,所预期的药物组合物将特别包括其中将预期的化合物(和任选的其他药物活性成分)与合适的载体一起提供的那些药物组合物,其中所预期的化合物优选以有效治疗或预防与高尿酸血症相关的病况或疾病的浓度存在。

[0157] 本发明主题还提供了用于制备用于治疗与高尿酸血症或痛风相关的病况的药物组合物的化合物、组合物和方法。所预期的方法可包括配制含有药学上可接受的载体以及式1化合物或其药学上可接受的盐的口服制剂:



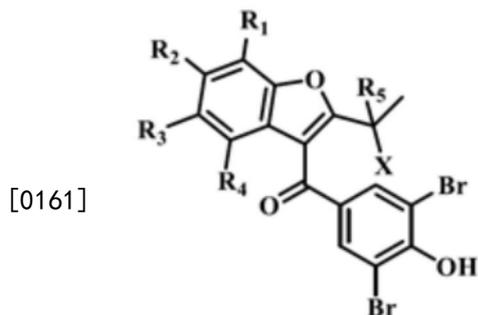
[0158]

式 1

[0159] 在这样的化合物或组合物中,-X可以是-OH、-OR、-OC(O)R、-NH₃⁺、-NO₂、-SO₂R、-CN、-SO₃H、-CHO、-COOH、-COCl、-CONH₂、-F、-Cl、-Br或-I,其中-R可以是-H、-C₁-C₁₀烷基或-C₁-C₁₀取代烷基;其中-R₂可以是-氘或-H;并且其中-R₁、-R₃、-R₄和-R₅各自独立地选自-H、-

氘、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-C₁-C₆-烷基、C₆-C₁₄-芳基、取代的-C₆-C₁₄-芳基、C₁-C₁₄-烷氧基、-羟基、-羧基、-C₁-C₆-烷基磺酰基、-三氟甲基、-C₁-C₆-烷酰氧基、-C₁-C₆-烷硫基、-C₁-C₆-烷基磺酰基、-C₂-C₆-烷氧基羰基、-C₂-C₆-烷酰氨基、-O-R₆、-S₂R₆、-SO₂-R₆、-NHSO₂R₆和-NHCO₂R₆,其中-R₆为苯基或萘基,且可以任选地被1至3个选自-C₁-C₆-烷基、-C₆-C₁₀-芳基、-C₁-C₆-烷氧基和卤素以及-C₄-C₂₀-羟基杂芳基的基团取代,并且其中-C₄-C₂₀-羟基杂芳基中的杂原子为氮或氧。

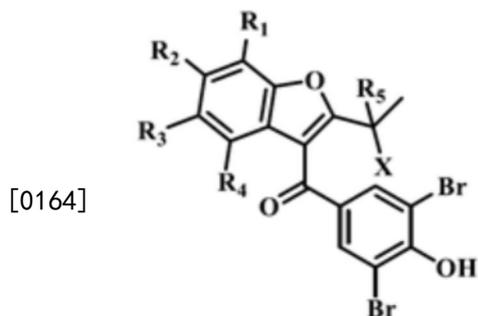
[0160] 本发明主题还提供了用于制备用于治疗与高尿酸血症或痛风相关的病况的药物组合物的化合物、组合物和方法。一些预期的方法可包括配制含有药学上可接受的载体以及式1化合物或其药学上可接受的盐的口服制剂的步骤:



式 1

[0162] 在这样的化合物或组合物中,-X可以是-OH、-OR、-OC(O)R、-NH₃⁺、-NO₂、-SO₂R、-CN、-SO₃H、-CHO、-COOH、-COCl、-CONH₂、-F、-Cl、-Br或-I,其中-R可以是-H、-C₁-C₁₀烷基或-C₁-C₁₀取代烷基;其中-R₂可以是-氘或-H;并且其中-R₁、-R₃、-R₄和-R₅各自独立地选自-H、-氘、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-C₁-C₆-烷基、C₆-C₁₄-芳基、取代的-C₆-C₁₄-芳基、C₁-C₁₄-烷氧基、-羟基、-羧基、-C₁-C₆-烷基磺酰基、-三氟甲基、-C₁-C₆-烷酰氧基、-C₁-C₆-烷硫基、-C₁-C₆-烷基磺酰基、-C₂-C₆-烷氧基羰基、-C₂-C₆-烷酰氨基、-O-R₆、-S₂R₆、-SO₂-R₆、-NHSO₂R₆和-NHCO₂R₆,其中-R₆可以是苯基或萘基,且可以任选地被1至3个选自-C₁-C₆-烷基、-C₆-C₁₀-芳基、-C₁-C₆-烷氧基和卤素以及-C₄-C₂₀-羟基杂芳基的基团取代,并且其中-C₄-C₂₀-羟基杂芳基中的杂原子选自氮或氧;并且其中式1化合物以治疗有效量存在,以治疗与高尿酸血症相关的病况。

[0163] 此外,本发明主题还提供了用于抑制至少一种负责肾小管中的尿酸再吸收的肾转运蛋白的化合物、组合物和方法。所预期的方法可包括施用治疗有效量的式1化合物或其药学上可接受的盐的步骤:



式 1

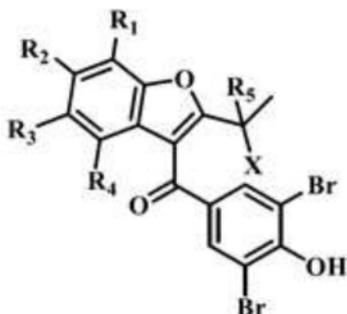
[0165] 其中,-X为-OH、-OR、-OC(O)R、-NH₃⁺、-NO₂、-SO₂R、-CN、-SO₃H、-CHO、-COOH、-COCl、-

CONH₂、-F、-Cl、-Br或-I,其中-R为-H、-C₁-C₁₀烷基或-C₁-C₁₀取代烷基;其中-R₂为-氘或-H;并且其中-R₁、-R₃、-R₄和-R₅各自独立地选自-H、-氘、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-C₁-C₆-烷基、C₆-C₁₄-芳基、取代的-C₆-C₁₄-芳基、C₁-C₁₄-烷氧基、-羟基、-羧基、-C₁-C₆-烷基磺酰基、-三氟甲基、-C₁-C₆-烷酰氧基、-C₁-C₆-烷硫基、-C₁-C₆-烷基磺酰基、-C₂-C₆-烷氧基羰基、-C₂-C₆-烷酰氨基、-O-R₆、-S₂R₆、-SO₂-R₆、-NHSO₂R₆和-NHCO₂R₆,其中-R₆为苯基或萘基,其任选地被1或3个选自-C₁-C₆-烷基、-C₆-C₁₀-芳基、-C₁-C₆-烷氧基和卤素以及-C₄-C₂₀-羟基杂芳基的基团取代,并且其中-C₄-C₂₀-羟基杂芳基中的杂原子选自氮和氧。

[0166] 在一些预期的实施方案中,介导肾对尿酸的再吸收包括调节

[0167] URAT1活性、OAT4活性和SGLT2活性中的至少一种。类似地,发明人预期了组合制剂,该组合制剂包含本发明构思的化合物和一种或多种调节URAT1活性的化合物、一种或多种调节OAT4活性的化合物和/或一种或多种调节SGLT2活性的化合物,并且这样的组合制剂可用于治疗本文公开的状况。

[0168] 本发明主题还提供了用于治疗由至少一种负责肾小管中的尿酸再吸收的肾转运蛋白介导的状况、病症或疾病的化合物、组合物和方法。所预期的方法可包括施用有效量的包含药学上可接受的载体以及式1化合物或其药学上可接受的盐的组合物:

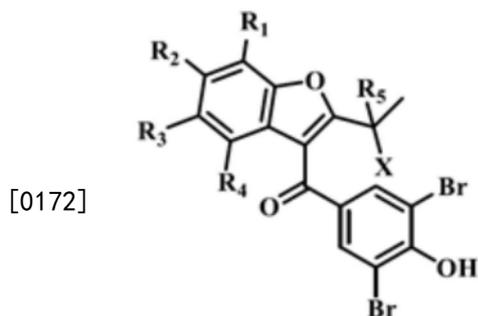


[0169]

式 1

[0170] 其中,-X为-OH、-OR、-OC(O)R、-NH₃⁺、-NO₂、-SO₂R、-CN、-SO₃H、-CHO、-COOH、-COCl、-CONH₂、-F、-Cl、-Br或-I,其中-R为-H、-C₁-C₁₀烷基或-C₁-C₁₀取代烷基;其中-R₂为-氘或-H;并且其中-R₁、-R₃、-R₄和-R₅各自独立地选自-H、-氘、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-C₁-C₆-烷基、C₆-C₁₄-芳基、取代的-C₆-C₁₄-芳基、C₁-C₁₄-烷氧基、-羟基、-羧基、-C₁-C₆-烷基磺酰基、-三氟甲基、-C₁-C₆-烷酰氧基、-C₁-C₆-烷硫基、-C₁-C₆-烷基磺酰基、-C₂-C₆-烷氧基羰基、-C₂-C₆-烷酰氨基、-O-R₆、-S₂R₆、-SO₂-R₆、-NHSO₂R₆和-NHCO₂R₆,其中-R₆为苯基或萘基,其任选地被1或3个选自-C₁-C₆-烷基、-C₆-C₁₀-芳基、-C₁-C₆-烷氧基和卤素以及-C₄-C₂₀-羟基杂芳基的基团取代,并且其中-C₄-C₂₀-羟基杂芳基中的杂原子选自氮和氧。

[0171] 本发明主题还提供了式1化合物或其药学上可接受的盐:



式 1

[0173] 在这样的化合物中，-X可以是-OH、-OR、-OC(O)R、-NH₃⁺、-NO₂、-SO₂R、-CN、-SO₃H、-CHO、-COOH、-COCl、-CONH₂、-F、-Cl、-Br或-I，其中-R可以是-H、-C₁-C₁₀烷基或-C₁-C₁₀取代烷基；其中-R₂可以是-氘或-H；并且其中-R₁、-R₃、-R₄和-R₅各自独立地选自-H、-氘、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-C₁-C₆-烷基、C₆-C₁₄-芳基、取代的-C₆-C₁₄-芳基、C₁-C₁₄-烷氧基、-羟基、-羧基、-C₁-C₆-烷基磺酰基、-三氟甲基、-C₁-C₆-烷酰氧基、-C₁-C₆-烷硫基、-C₁-C₆-烷基磺酰基、-C₂-C₆-烷氧基羰基、-C₂-C₆-烷酰氨基、-O-R₆、-S₂R₆、-SO₂-R₆、-NHSO₂R₆和-NHCO₂R₆，其中-R₆可以是苯基或萘基，且可以任选地被1至3个选自-C₁-C₆-烷基、-C₆-C₁₀-芳基、-C₁-C₆-烷氧基和卤素以及-C₄-C₂₀-羟基杂芳基的基团取代，并且其中-C₄-C₂₀-羟基杂芳基中的杂原子为氮或氧。

[0174] 本发明主题还提供了上述化合物在药物制备中的用途。在一些预期的实施方案中，所述化合物以有效治疗与高尿酸血症或痛风相关的病况的量存在。上述化合物也可用于治疗与高尿酸血症相关的病况。备选地或另外，上述化合物可用于调节人体内的URAT1活性。此外，还预期上述化合物可用于治疗或预防通过URAT1活性所介导的病况或疾病。

[0175] 除非在上下文中另有明确说明，否则如在本文说明书和随后的权利要求全文中所使用的“一个”、“一种”和“该”的含义包括复数引用。此外，除非在上下文中另有明确说明，否则如在本文说明书中使用的“在……中”的含义包括“在……中”和“在……上”。

[0176] 此外，除非上下文另有说明，否则如本文使用的术语“偶联至”旨在包括直接偶联（其中两个彼此偶联的元件彼此接触）和间接偶联（其中至少一个额外的元件位于两个元件之间）。因此，该术语“偶联至”和“与……偶联”同义使用。

[0177] 在一些实施方案中，用于描述和要求保护本发明某些实施方案的表示成分的量、性质（如浓度）、反应条件等的数字应理解为在一些情况下被术语“约”修饰。因此，在一些实施方案中，在书面说明书和随附权利要求书中列出的数值参数为近似值，该近似值可以根据具体实施方案所寻求获得的期望性质而变化。在一些实施方案中，所述数值参数应根据所报告的有效数字的数目并通过应用普通的舍入技术来解释。尽管阐述本发明的一些实施方案的宽泛范围的数值范围和参数为近似值，但具体实施例中阐述的数值尽可能精确地报告。在本发明的一些实施方案中呈现的数值可能包含某些误差，这些误差必然是由其各自的测试测量中所存在的标准偏差引起的。此外，除非上下文指示相反，否则本文阐述的所有范围都应解释为包含其端点，并且开放式范围应被解释为仅包含在商业上的实际值。类似地，除非上下文指示相反，否则所有值列表都应被视为包含中间值。

[0178] 因此，已经公开了用于治疗高尿酸血症或痛风的化合物、组合物和方法。然而，对

于本领域技术人员显而易见的是,在不背离本发明构思的情况下,除已经描述的那些之外的更多修改是可能的。因此,除本发明的精神之外,本发明主题不受限制。此外,在解释本发明时,所有术语应以最宽泛的尽可能与上下文一致的方式进行解释。特别地,术语“包含”和“包括”应被解释为以非排他方式指代元件、组分或步骤,其指示所引用的元件、组分或步骤可以存在、或使用、或与未明确引用的其他元件、组分或步骤进行组合。